



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

## BREVET D'INVENTION

N° 900.950

Classif. Internat.: A61J-B66B-C081

Mis en lecture le: 30 -04- 1985

LE Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle

Vu le procès-verbal dressé le 30 octobre 19 84 à 14 h 30

au greffe du Gouvernement provincial de Liège

## ARRÊTE :

**Article 1.** - Il est délivré à la Sté dite : WARNER-LAMBERT COMPANY.  
201 Tabor Road, Morris Plains, New-Jersey 07950  
(Etats-Unis d'Amérique)

repr. par Mr. M. Van Malderen, p/a Freylinger & Associés  
S.P.R.L., Boulevard de la Sauvenière 85, Bte 042,  
4000 Liège

un brevet d'invention pour Formes de dosage pour capsules.

(Inv. : F. Wittwer et L.S. Gillow)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 4 novembre 1983,  
no 548.794 au nom de F. Wittwer et le 17 août 1984,  
no 641.664 au nom de L.S. Gillow dont elle l'ayant cause.

**Article 2.** - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit  
de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans  
préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et  
éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 avril

19 84

PAR DELEGATION SPECIALE

le Directeur

L. WUYTS

BREVET D'INVENTION

Au nom de : WARNER-LAMBERT COMPANY

---

Titre : FORMES DE DOSAGE POUR CAPSULES.

---

Priorité : demandes de brevet déposées aux Etats-Unis  
d'Amérique, le 4 novembre 1983 sous le  
n° 548 794 au nom de Fritz Wittwer et le  
17 août 1984 sous le n° 641 664 au nom de  
Louis S. Gillow.

---

Inventeurs : Fritz WITWER  
Louis S. GILLOW.

---

8

## FORMES DE DOSAGE POUR CAPSULES

La présente invention est relative à une forme de dosage pour capsules constituées d'une coquille rigide et destinées à contenir des substances solides, crémeuses ou liquides, notamment pour usage pharmaceutique.

La forme de dosage selon l'invention consiste en deux ou plusieurs capsules qui sont reliées les unes aux autres. Les liaisons entre les capsules peuvent être fabriquées simultanément avec ces capsules par des techniques de moulage sous pression et peuvent être formées à partir du même matériau que les capsules elles-mêmes. Les capsules peuvent être séparées en brisant ces liaisons.

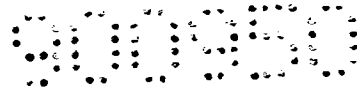
Les capsules peuvent comporter deux ou plus compartiments non séparables à l'intérieur de chaque capsule de manière à contenir dans ceux-ci, différents médicaments.

Des capsules à la fois compartimentées et divisibles peuvent être fabriquées simultanément pour constituer des unités à dosages multiples ou plaquettes.

Des capsules à coquille rigide pour usage pharmaceutique selon l'art antérieur consistent en une unité qui comporte seulement un compartiment de remplissage, formé par un couvercle et un corps cylindrique s'adaptant axialement l'un à l'autre. En raison de limitations de fabrication par le procédé de moulage au trempé selon l'art antérieur, ces capsules de type connu ne peuvent être reliées l'une à l'autre durant leur élaboration.

Il est connu que les comprimés procurent une solution pour les malades, en leur permettant de choisir le dosage souhaité, en brisant le comprimé en morceaux.

Avec la présente invention, il est possible de réaliser une combinaison de deux ou plusieurs médicaments qui ne peuvent être mélangés ou combinés dans un comprimé ou dans une capsule selon l'art connu



en raison du fait que ces médicaments ont tendance à réagir l'un avec l'autre pour aboutir à des produits inappropriés. Avec la présente invention, les formes de dosage pour capsules peuvent être conçus de manière à être divisés en unités plus petites, qui peuvent être ensuite  
5 avalées.

De plus et conformément à la présente invention, il est possible de réaliser des capsules qui peuvent être remplies avec deux ou plusieurs médicaments différents.

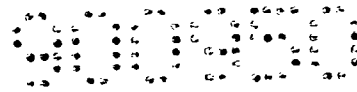
Les articles selon la présente invention peuvent être formés par  
10 moulage sous pression d'amidon, de polymères hydrophiles tels que la gélatine ou des dérivés de l'amidon, ayant tous un faible contenu en eau.

La présente invention se réfère plus spécialement à certaines structures et formes pour des capsules moulées sous pression, en particulier pour des capsules moulées par injection. La présente invention se  
15 réfère à une forme de dosage pour capsules à coquille rigide divisible présentant une pluralité d'unités reliées entre elles, comprenant un couvercle et un corps susceptibles d'être assemblés ensemble, caractérisé en ce que les corps comportent une connection mutuelle, cette  
20 connection étant venue de moulage avec les corps, cette liaison étant en outre susceptible d'être rompue de manière à séparer la capsule en unités, spécialement pour le dosage de produits pharmaceutiques.

La présente invention concerne également une forme de dosage pour capsule à coquille rigide et compartimentée, comportant un couvercle et  
25 un corps, caractérisé en ce que ce corps comporte une ou plusieurs séparations internes venues de moulage avec lui de manière à former deux ou plusieurs compartiments, en particulier pour des médicaments disposés à l'intérieur de ce corps et ce couvercle lorsqu'ils sont assemblés pour le dosage de produits pharmaceutiques.

La présente invention concerne également une plaquette de dosage à  
30 capsules à coquilles rigides comportant une pluralité de capsules reliées les unes aux autres, ayant chacune un couvercle et un corps assemblés entre eux, caractérisé en ce que ces capsules ont une connection mutuelle venue de moulage avec ces capsules et susceptible d'être  
35 rompue de manière à séparer chaque capsule en éléments individuels, notamment pour des dosages de produits pharmaceutiques.

Dans un procédé de moulage sous pression, en particulier de moulage sous injection, il est important que le matériau à mouler



présente les qualités d'un matériau thermo-plastique durant l'opération et que ce matériau durcisse vite dans le moule de telle sorte qu'il puisse être éjecté rapidement sans changer de dimensions. Cette dernière caractéristique est un facteur important du fait que la précision de nombreux articles obtenus par moulage sous pression doivent se situer dans des limites dimensionnelles très précises.

La présente invention concerne également des formes de dosage de capsules tels que décrits ci-après, caractérisés en ce que la forme de dosage est réalisé par moulage sous injection:

10 (i) à partir d'une composition d'un polymère hydrophile ou d'un mélange de tels polymères ayant un contenu en eau représentant 5 à 25% en poids (calculé par rapport à la composition du polymère hydrophile) et, lorsqu'elle est formée à partir d'une composition à base de gélatine, celle-ci a un contenu en eau compris entre 10 et 20% en poids (calculé par rapport à la composition de gélatine); et/ou

(ii) à partir d'amidon ou d'une composition d'amidon ayant un contenu en eau de 5 à 25% en poids (calculé par rapport à la composition d'amidon).

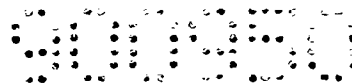
20 De préférence, les capsules selon l'invention sont réalisées à partir d'amidon et par moulage par injection.

Le moulage par injection de matériaux hydrophiles tels que la gélatine contenant de l'eau a été décrit notamment dans la demande de brevet européen publié n° 92 908.

25 Les polymères hydrophiles sont des polymères ayant des masses moléculaires représentant approximativement  $10^3$  à  $10^7$  Dalton, comportant dans leur structure et/ou dans leurs chaînes latérales des groupes moléculaires, et capables de former et/ou de participer à la création de ponts d'hydrogène. Ces polymères hydrophiles ont un contenu en eau de 5 à 25% par rapport au poids de la composition du polymère hydrophile et la température de travail pour le moulage par injection de ces polymères est comprise entre 50°C et 190°C, de préférence entre 80°C et 190°C.

35 La gélatine, comme un polymère hydrophile, est réalisée à partir de différents types de gélatine, tels que de l'ossein fabriquée en milieu acide ou basique, de la peau de porc en milieu acide ou du cuir de bovin en milieu basique. Ces types de gélatine ont un poids moléculaire de préférence compris entre 10.000 et  $2 \times 10^7$  Dalton ou un poids moléculaire compris entre 10.000 et  $2 \times 10^6$ , et  $10 \times 10^6$  à

du

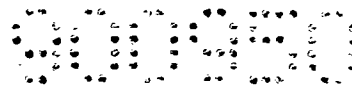


20 x 10<sup>6</sup> Dalton. Leur contenu en eau est de préférence compris entre 10 et 19% et plus particulièrement entre 12 et 18% en poids, calculé par rapport à la gélatine.

Tous les polymères hydrophiles, les gélatines incluses, peuvent  
5 contenir des additifs variés tels que des plastifiants, des lubrifiants, des agents de liaison et des colorants, comme décrit dans la demande de brevet européen publié n° 92 908, avec des concentrations également indiquées dans cette demande de brevet européen. Les polymères peuvent aussi contenir d'autres additifs, jusqu'à 95% mais de préférence pas  
10 plus que 30% en poids, tels que des protéines du genre des protéines de tournesol, de haricot, de semence de coton, de cacahuète, de sang, d'oeuf, de semence de colza et de dérivés acétylés de ceux-ci, des gélatines, des gélatines réticulées, des acétates de vinyle, des polysaccharides tels que la cellulose, le méthylcellulose, l'hydroxypropyl-  
15 cellulose, l'hydroxypropylméthyl-cellulose, l'hydroxyméthyl-cellulose, l'hydroxy-éthylcellulose, le sodium carboxy-méthylcellulose, l'agar-agar, la gomme arabique, le guar, le dextran, la chitine, le polymaltose, la polyfructose, la pectine, les alginates, les acides alginiques, les monosaccharides de préférence le glucose, la fructose, la saccha-  
20 rose, les oligosaccharides de préférence le lactose, le polyvinylpyrrolidone, les silicates, la bentonite, les carbonates et les bicarbonates.

De tels polymères hydrophiles sont en particulier constitués à partir d'hydroxypropyl-méthylcellulosephthalate (HPMCP), de polyvinylacé-  
25 tate-phthalate (PVAP), de cellulose-acétylphthalate (CAP), d'acrylates et de méthacrylates (Eudragit), de gélatine phthalatée, de gélatine succinatée, d'acide crotonique et de gomme laque. Ces polymères sont préférés lorsque des propriétés entériques sont requises. Ils contiennent de préférence 5 à 25% d'eau, de préférence encore 15 à 22% en poids calculé  
30 vis-à-vis du poids du polymère déshydraté. Les préférés sont les HPMCP, PVAP et CAP, et spécialement le PVAP et le CAP; le meilleur est le PVAP, tous étant susceptibles d'être utilisés dans le procédé de moulage par injection en ayant une quantité d'eau de 5 à 25%, et de préférence de 15 à 22% en poids.

35 Certains de ces polymères sont non-thermoplastiques et il est tout à fait surprenant qu'ils puissent être moulés sous pression selon l'invention.



Les températures de moulage sont comprises entre 50°C et 190°C et les pressions entre 600 et  $3.000 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>. Des appareils classiques peuvent être utilisés.

De préférence, on utilise une composition d'amidon, réalisée à partir de blé, de farine, de pomme de terre, de riz et de tapioca.

L'amidon contient environ 0 à 100% d'amylose et environ 100 à 0% d'amylopectine; de préférence 0 à 70% d'amylose et environ 100 à 30% d'amylopectine et de préférence encore de l'amidon de pomme de terre et de l'amidon de maïs.

Quand dans la description qui suit, les termes "gélatine" ou "amidon" sont utilisés, ceux-ci incluent également les mousses, les modifications ou dérivés de l'amidon et les combinaisons de ceux-ci avec d'autres compositions de polymères dont les propriétés sont acceptables pour la fabrication des capsules moulées sous pression.

L'amidon a un contenu en eau de 5 à 25%, et de préférence de 15 à 22%, et tout particulièrement de 17 à 20%.

Cet amidon peut contenir des additifs variés tels que des plastifiants, des lubrifiants, des agents de liaison et des agents de coloration, aussi bien que des agents de dilution. Tous ces produits sont les mêmes que ceux mentionnés précédemment pour les matériaux hydrophiles.

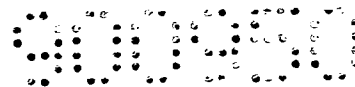
Les températures de moulage de l'amidon sont comprises entre 80°C et 240°C, avec des pressions dans une gamme s'étendant de 600 à  $3.000 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>.

L'amidon contenant de l'eau et éventuellement d'autres additifs, est moulé sous ces températures et ces pressions d'une manière en elle-même connue, avec des appareils de moulage également connus.

Les spécialistes du domaine sont susceptibles de réaliser de telles fabrications avec un moulage sous pression mais également avec des procédés d'extrusion, de compression, de formage sous vide, de formage thermique, de moulage par extrusion, de coulée de polymère en combinaison avec un formage sous vide. De préférence cependant, un moulage sous injection est utilisé.

Les avantages de la présente invention deviendront apparents à un spécialiste du domaine, en considérant la description détaillée qui suit en référence aux dessins annexés.

Dans la présente description, il est apparu utile de grouper les modes de réalisation de la présente invention en trois catégories.



### 1. Capsule divisible

La forme pour capsule divisible peut être avalée en entier ou elle peut être séparée en éléments qui peuvent être avalés individuellement. Dans ces conditions, la capsule initiale aussi bien  
5 que les capsules élémentaires résultant de sa séparation sont dans un état qui est aisé à avaler et qui peut être adapté en fonction du domaine d'application.

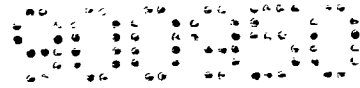
La capsule comportant une coquille rigide divisible utilisée pour le dosage présente une pluralité d'éléments reliés entre eux  
10 comportant un couvercle et un corps susceptibles d'être assemblés mutuellement et contenant des médicaments, se caractérise en ce que le corps présente une lamelle de connection, cette connection étant venue de moulage avec le corps de telle sorte qu'elle puisse être brisée afin de séparer la capsule en éléments unitaires,  
15 spécialement pour un dosage pharmaceutique.

Egalement, les couvercles peuvent avoir une lamelle de connection mutuelle. De même, l'une ou l'autre des parties de la capsule peuvent se présenter sous la forme d'une paroi d'ampoule tandis que l'autre capsule a la forme d'une paroi de couvercle fixée par  
20 pression et chaleur avec la précédente.

Un mode de réalisation de ce type de capsule est montré sur les figures 1, 2, 3 et 4. A la figure 1, selon la ligne 2-2, les deux corps 1 sont reliés par une faible lamelle de jointure 5. Les deux couvercles 2 ne sont pas reliés. Sur la figure 3, qui est une vue éclatée de la figure 1, la forme de dosage est montrée après  
25 remplissage mais avant que les couvercles 2 ne soient mis en place sur les corps 1. La figure 4 est une vue de côté de la figure 3 après que les couvercles 2 aient été placés sur les corps 1. Le mode de réalisation montré sur les figures 1 à 4, peut être avalé  
30 comme une capsule entière dans son état initial et cette forme de dosage peut également être avalée après qu'elle ait été séparée en deux unités selon la lamelle 5 de connection, de telle sorte que chacun des éléments unitaires obtenus puissent être avalés individuellement.

35 Les deux éléments unitaires de la capsule divisible montrés sur les figures 1 à 4 peuvent être remplis avec des médicaments différents ou avec le même médicament. Lorsque la capsule est remplie avec le même médicament, la quantité dosée peut être

84



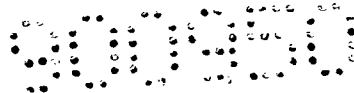
divisée en brisant la forme en deux pièces, lorsque la capsule est remplie avec deux médicaments différents -un dans chaque élément unitaire- le médicament désiré peut être avalé après rupture de la capsule au niveau de la lamelle. De manière à identifier le contenu de chaque élément unitaire, les couleurs de chaque élément peuvent être différentes ou les éléments unitaires peuvent être différemment imprimés.

Les parties de capsules 1 et 2 et la lamelle de connection 5 peuvent être fabriquées simultanément, par moulage sous pression, de préférence par moulage par injection. La lamelle 5 est formée dans le même matériau que les parties de capsule 1 et 2.

Les figures 5 et 6 montrent un autre mode de réalisation de la capsule possédant quatre éléments unitaires. La figure 5 est une vue en plan de dessus et la figure 6 une vue de côté de la figure 5, montrant quatre couvercles 2 et quatre corps 1 reliés par une faible lamelle de jonction 5 de manière à présenter des possibilités de rupture. La capsule selon ce mode de réalisation, peut être avalée en entier ou par trois, ou par deux ou seulement par un élément unitaire. Aussi, les différents éléments unitaires de la capsule peuvent être remplis avec différents médicaments ou avec le même médicament.

D'autres modes de réalisation sont montrés sur les figures 7 à 12. Les chiffres de référence utilisés sur les figures 7 à 12 sont les mêmes que ceux utilisés sur les figures 1 à 6. Dans ces modes de réalisation, les corps 1 et les couvercles 2 sont reliés par des éléments de jonction 5 comme montrés sur les figures 11 et 12. Les couvercles 2 peuvent recouvrir les corps 1; également les couvercles 2 peuvent présenter un creux 6 à la place où la lamelle 5 de connection est logée de telle sorte que cette lamelle soit difficilement vue même après que la capsule ait été séparée en ses éléments unitaires.

Un autre mode de réalisation est montré sur les figures 13 et 14 où la capsule a trois éléments unitaires ayant une partie centrale et deux parties extérieures, chacune d'elles consistant à nouveau en un corps 1 et un couvercle 2. Sur les figures 13 et 14, les parties extérieures ont la forme de triangles. En variante, les parties extérieures du mode de réalisation des figures 15 et 16 ont la forme de demi-cercles. Dans les modes de réalisation des



figures 13 à 16, les corps 1 sont seulement reliés par les lamelles 5 tandis que les couvercles 2 sont des pièces séparées.

## 2. Capsule compartimentée

Une capsule compartimentée présente deux ou plusieurs compartiments pour le logement de médicaments. Elle ne peut être brisée en éléments unitaires mais elle peut être remplie avec deux ou plusieurs médicaments différents à avaler simultanément. C'est un avantage de la technique de moulage sous pression que le nombre des compartiments ne soit absolument pas limité à deux mais puisse être aussi élevé que requis par le type d'application souhaité. Le mode de réalisation d'une capsule de dosage comportant une coquille rigide compartimentée consiste dans un couvercle et un corps, caractérisé en ce que le corps a une ou plusieurs séparations internes venues de moulage avec lui de telle sorte qu'elles forment deux ou plusieurs compartiments, notamment pour des médicaments disposés à l'intérieur de ce corps et de ce couvercle lorsqu'ils sont assemblés, en vue d'un usage pharmaceutique.

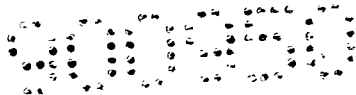
Une telle capsule compartimentée peut être également caractérisée en ce que le corps est tubulaire avec une séparation interne perpendiculaire à son axe et parallèle à ses extrémités opposées ouvertes, chacune de ses extrémités ouvertes étant fermées par un couvercle de manière à former un compartiment, notamment pour contenir des médicaments à usage pharmaceutique.

Une telle capsule compartimentée peut également être caractérisée en ce que le corps et le couvercle sont constitués par des parois d'ampoules scellées par chaleur et pression.

Un mode de réalisation de ce groupe est montré sur les figures 17 et 18. La figure 17 est une vue éclatée en perspective d'une capsule compartimentée ayant un couvercle 2 et un corps 1 avec deux compartiments internes délimités par une séparation 5. Chacun de ces compartiments contient différents médicaments. La figure 18 est une vue en coupe de la capsule compartimentée de la figure 17 selon la ligne 18-18, une fois fermée, et montrant la séparation complète des différents médicaments dans les compartiments 11 et 12.

La figure 19 est une vue de dessus en plan d'un autre mode de réalisation d'une capsule compartimentée selon la présente invention, montrant deux couvercles 2 venant en butée axiale l'un

h



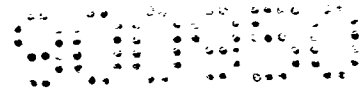
contre l'autre à leurs extrémités ouvertes.

La figure 20 est une vue en coupe de la figure 19 selon la ligne 20-20, montrant les deux couvercles 2 en butée l'un contre l'autre à leurs extrémités ouvertes. Contenu à l'intérieur de ces couvercles 2, est prévu un corps cylindrique 1, séparé par un disque moulé en faisant partie intégrante, disposé à l'intérieur des deux compartiments 11 et 12 destinés à contenir des médicaments différents. Après remplissage des compartiments 11 et 12 par ces médicaments, chacun des deux couvercles 2 est mis en place de manière télescopique sur le corps 1 à chacune de ses extrémités ouvertes de manière à confiner à l'intérieur les différents médicaments. Pour différentes exigences thérapeutiques, l'un des couvercles peut être fait d'un matériau qui est soluble dans les sécrétions acides de l'estomac; l'autre couvercle 2 et le corps 1 peuvent être faits d'un matériau entérique. Dans ce cas, l'un des médicaments contenu dans un des compartiments peut être désintégré à l'intérieur de l'estomac du patient, tandis que le médicament différent dans l'autre compartiment peut être désintégré dans le trajet intestinal du patient. En variant les matériaux et/ou l'épaisseur des couvercles 2 et des corps 1, on peut ainsi obtenir une commande des taux de désintégration de chaque compartiment 11 et 12.

Selon une autre disposition de l'invention, les couvercles 2 et les corps 1 peuvent être réunis de manière à réaliser une surface continue dans leur zone de jonction J, comme sur les figures 18, 19 et 20.

### 3. Plaquette de capsules

Une plaquette de capsules consiste en deux ou plusieurs capsules qui sont reliées de telle sorte que chaque unité élémentaire peut être brisée et séparée pour un usage. Les plaquettes de capsules ne sont pas destinées à être avalées mais plus généralement procurent une disposition adéquate pour le stockage quand chacune des unités élémentaires a à être prise périodiquement. En conséquence, le nombre des unités élémentaires globalement connectés n'est pas limité en raison de l'exigence d'une faculté aisée à être avalé. Les plaquettes de capsules peuvent également être utilisées pour le groupement de capsules selon le groupe 1 et



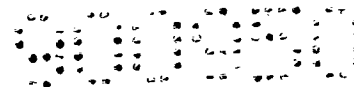
l'assemblage de capsules compartimentées selon le groupe 2, vus précédemment.

Cette disposition de plaquettes de capsules de dosage à coquille rigide ayant une pluralité de capsules connectées consistant en couvercles et corps susceptibles d'être assemblés mutuellement se caractérise en ce que les capsules ont une liaison mutuelle qui est venue de moulage avec ces capsules et qui peut être ultérieurement brisée de manière à séparer la plaquette en capsules individuelles, notamment pour des dosages pharmaceutiques.

Un mode de réalisation de ce groupe est montré sur les figures 21 et 22. La figure 21 est une vue en plan de dessus montrant les capsules alignées selon leurs axes. La figure 22 est une coupe de la figure 21 selon la ligne 22-22 montrant les corps de capsule 1 reliés par des lamelles 5 qui sont formées avec le même matériau que les corps 1 et qui sont obtenues simultanément par une technique de moulage sous pression. Les couvercles 2 des capsules de la plaquette de dosage ne sont pas reliés les uns aux autres. Les corps 1 et les couvercles 2 peuvent être à la fois munis de moyens de blocage de manière à assurer une disposition résistante à la séparation.

Un autre mode de réalisation de la plaquette de capsules est montré sur les figures 23 et 24. La figure 23 est une vue de dessus en plan, montrant des capsules unitaires disposées le long d'un cercle. La figure 24 est une vue en coupe de la figure 23, selon la ligne 24-24, montrant les corps de capsule 1 reliés par des liaisons 5 qui peuvent être réalisées avec le même matériau que les corps de capsules 1. Ces éléments de liaison 5 sont fabriqués simultanément avec les corps 1. Les corps 1 et les couvercles 2 peuvent ensemble être également munis de moyens de blocage.

Un autre mode de réalisation de la plaquette de capsules est montré sur les figures 25 et 26 pour réaliser la combinaison de deux médicaments différents. La figure 25 est une vue en plan de dessus, montrant des capsules réunies par les liaisons 5. La figure 26 est une section de la figure 25 selon la ligne 26-26, montrant les corps de capsule 1 lorsqu'ils sont simultanément formés par moulage sous pression. Les couvercles 2 ne sont pas reliés entre eux. Les capsules sont montrées dans une disposition



selon deux rangées, de telle sorte que deux médicaments peuvent être placés à l'intérieur des corps de capsule disposés de chaque côté.

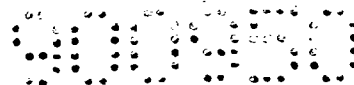
5 Des plaquettes d'ampoules constituent une forme connue pour contenir des dosages pharmaceutiques et d'autres produits nécessitant une haute sécurité. Selon une autre disposition de la présente invention, des capsules à coquille rigide peuvent être formées à partir de composants comportant une paroi de fond et une paroi de couvercle qui sont scellées ensemble par la chaleur et la pression. Ensuite, ces compartiments sont remplis avec des médicaments. Dans cette forme de l'invention, les composants des plaquettes d'ampoules sont réalisés à partir de polymères hydrophiles solubles dans l'eau et susceptibles d'être digérés.

10 La figure 27 est une vue en plan d'un mode de réalisation d'une plaquette comportant des capsules en forme d'ampoules, dans laquelle ces ampoules sont délimitées par une paroi 10 délimitant des compartiments internes séparés 11, 12, 13 et 14... La figure 28 est une section de la figure 27 selon la ligne 28-28, montrant la paroi délimitant les compartiments 10 sur laquelle une paroi de recouvrement 15 est scellée par pression et chaleur de manière à fermer de façon étanche les compartiments 11, 12, 13, 14... contenant les médicaments. A la jonction de la paroi 10 délimitant les ampoules avec la paroi de recouvrement 15, peuvent être prévues des perforations 16 de façon à affaiblir les séparations des compartiments d'ampoules 13, 14... Les figures 29, 30, 31 et 32 montrent d'autres modes de réalisation de plaquettes pour capsules en forme d'ampoules, utilisant les mêmes chiffres de référence que sur les figures 27 et 28.

25 Sur les figures 29 et 30, la plaquette de capsules est montrée ayant une section droite allongée comme dans une réalisation conventionnelle et dans laquelle la paroi 10 de fond et la paroi de recouvrement 15 délimitent des compartiments symétriques 13 et 14.

30 Sur les figures 31 et 32, la plaquette de capsules est montrée de telle sorte que chaque compartiment 11 ou 12 soit subdivisé en compartiments élémentaires 17, 18, 19, 20 respectivement, pour contenir à l'intérieur des médicaments différents.

35



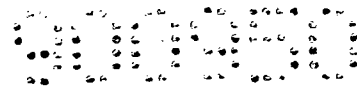
Tous les modes de réalisation de la présente invention peuvent être réalisés au moyen de machines de moulage par injection dans lesquelles le matériau de la capsule est d'abord fondu dans une unité de mise sous forme plastique, puis injecté à l'intérieur du moule. Quand le moule est ouvert, les parties de dosage des capsules sont éjectées. Les procédés de coulée d'un film, de moulage par injection, de moulage par compression, de moulage par soufflage, de tirage sous immersion et autres techniques de moulage peuvent être également utilisés pour la fabrication des capsules selon la présente invention.

La présente invention peut également inclure les opérations de scellement ou de liaison des capsules lorsque les deux parties de celles-ci sont assemblées. Le scellement ou liaison des parties de capsules procure une sécurité additionnelle qui, de plus, évite la séparation et l'altération des capsules et qui aussi rend la capsule étanche vis-à-vis de l'humidité, de la vapeur et des gaz.

Les capsules produites en conformité avec la description de la présente invention peuvent être utilisées pour des applications pharmaceutiques aussi bien que pour des dosages exacts quantitatifs de matières colorantes, de produits chimiques, d'épices, de combinaisons fertilisantes pour plantes, d'engrais avec des substances de protection, de semences, de cosmétiques et de produits d'agriculture, etc.

Il doit donc être entendu que la description qui précède n'a été donnée qu'à titre d'illustration et que l'invention s'étend également à toutes les modifications et équivalents de ces dispositions.

h



### REVENDICATIONS

1.- Forme de dosage pour capsule à coquille rigide et divisible, comportant une pluralité de parties élémentaires reliées entre elles consistant en un corps et un couvercle susceptibles d'être assemblés mutuellement, caractérisée en ce que le corps comporte une connection venue de moulage avec le corps et étant en outre susceptible d'être rompue de manière à séparer la capsule dans ses parties élémentaires.

2.- Capsule à coquille rigide divisible selon la revendication 1, caractérisée en ce que les couvercles portent les connections.

3.- Capsule à coquille rigide divisible selon la revendication 1, caractérisée en ce que les corps portent des connections et les couvercles d'autres connections.

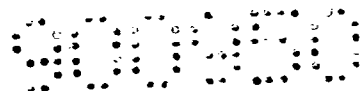
4.- Capsule à coquille rigide divisible selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'une partie des capsules est formée par une paroi d'ampoules et l'autre partie par une paroi de recouvrement, scellées ensemble par chaleur et pression.

5.- Forme de dosage pour capsules à coquille rigide selon la revendication 1, disposées en plaquette ayant une pluralité de capsules connectées, comportant chacune un corps et un couvercle susceptibles d'être assemblés mutuellement, ces capsules ayant une connection entre elles, cette connection étant en outre susceptible d'être rompue de manière à séparer la capsule en capsules élémentaires individuelles.

6.- Plaquette de capsules à coquille rigide selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'une partie de la capsule est une paroi d'ampoules et l'autre partie de la capsule une paroi de recouvrement, scellées par chaleur et pression.

7.- Forme de dosage pour capsules à coquille rigide et compartimentée, comportant un corps et un couvercle, caractérisée en ce que le corps a une ou plusieurs séparations internes venues de moulage avec lui de manière à former deux ou plusieurs compartiments, notamment pour des médicaments contenus à l'intérieur du corps et du couvercle lorsque ceux-ci sont assemblés, en vue d'un usage pharmaceutique.

8.- Forme de dosage pour capsules à coquille rigide compartimentée selon la revendication 7, caractérisée en ce que le corps et le couvercle sont reliés ensemble par une fine lamelle de connection susceptible d'être rompue.



9.- Forme de dosage pour capsules à coquille rigide compartimentée selon l'une des revendications 7 ou 8, comportant un corps et un couvercle, caractérisée en ce que le corps présente une ou plusieurs partitions internes venues de moulage avec lui, de manière à délimiter deux ou plusieurs compartiments pour des médicaments à l'intérieur du corps et du couvercle lorsque ceux-ci sont assemblés.

10.- Capsule à coquille rigide compartimentée selon la revendication 9, caractérisée en ce que le corps est tubulaire avec une partition interne perpendiculaire à son axe et parallèle aux deux extrémités ouvertes, chacune de ces extrémités ouvertes étant fermée par un couvercle de manière à former un compartiment interne.

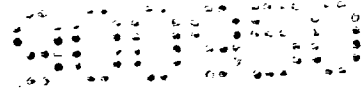
11.- Capsule à coquille rigide compartimentée selon la revendication 9, caractérisée en ce que le corps est formé par une paroi d'ampoules et le couvercle par une autre paroi, scellées par la chaleur et la pression.

12.- Capsule à coquille rigide divisible selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est formée par moulage sous pression:

- (i) à partir d'une composition d'un polymère hydrophile ou d'un mélange de tels polymères, ayant un contenu en eau de 5 à 25% en poids (calculé par rapport à la composition du polymère hydrophile) et, lorsqu'elle est formée à partir d'une composition de gélatine, celle-ci a un contenu en eau de 10 à 20% en poids (calculé par rapport à la composition de gélatine); et/ou
- (ii) à partir d'amidon ou d'une composition d'amidon ayant un contenu en eau de 5 à 25% en poids (calculé par rapport à la composition d'amidon).

13.- Capsule à coquille rigide divisible selon la revendication 12, réalisée à partir d'une composition d'amidon.

14.- Application d'une capsule à coquille rigide divisible selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour un usage pharmaceutique, ainsi que pour le dosage quantitatif exact de matières colorantes, de matières chimiques, d'épices, de compositions fertilisantes pour plantes, d'engrais avec des substances de protection, de semences, de cosmétiques ou de produits d'agriculture.



15.- Formes de dosage pour capsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, incorporant des produits pharmaceutiques, des matières colorantes, des matières chimiques, des épices, des fertilisants, des semences, des cosmétiques ou des produits d'agriculture.

Liège, le 30 octobre 1984

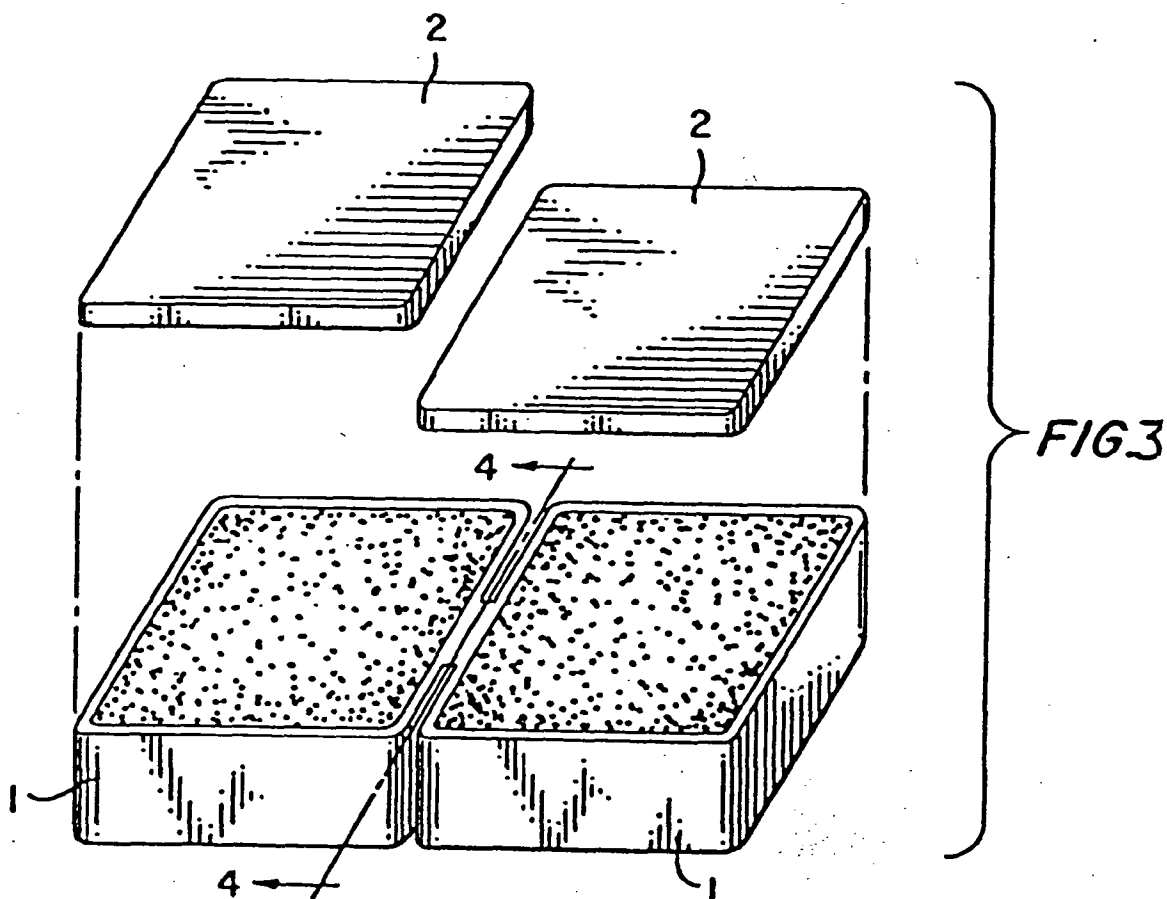
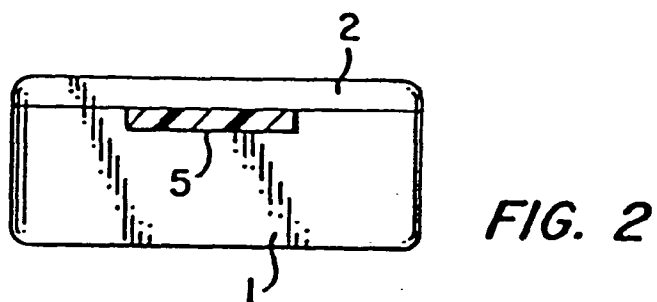
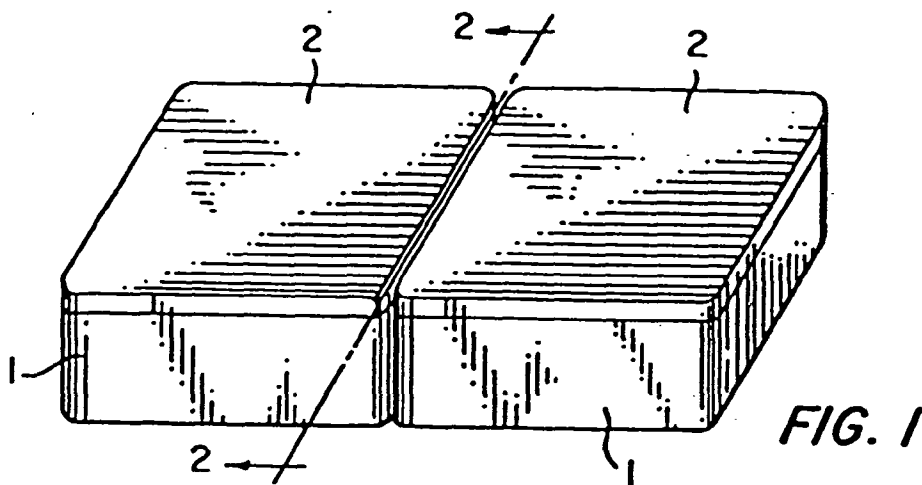
Par Pr.: WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN

(FREYLINGER & ASSOCIES)

Ppon

900950



Liège, le 30.10.84  
p.Pon.:WARNER-LAMBERT COMPANY  
Michel VAN MALDEREN  
(FREYLINGER & ASSOCIÉS)  
Ppon

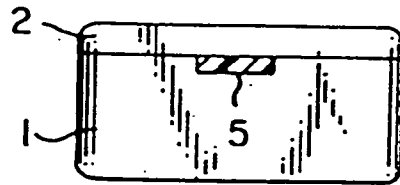


FIG. 4

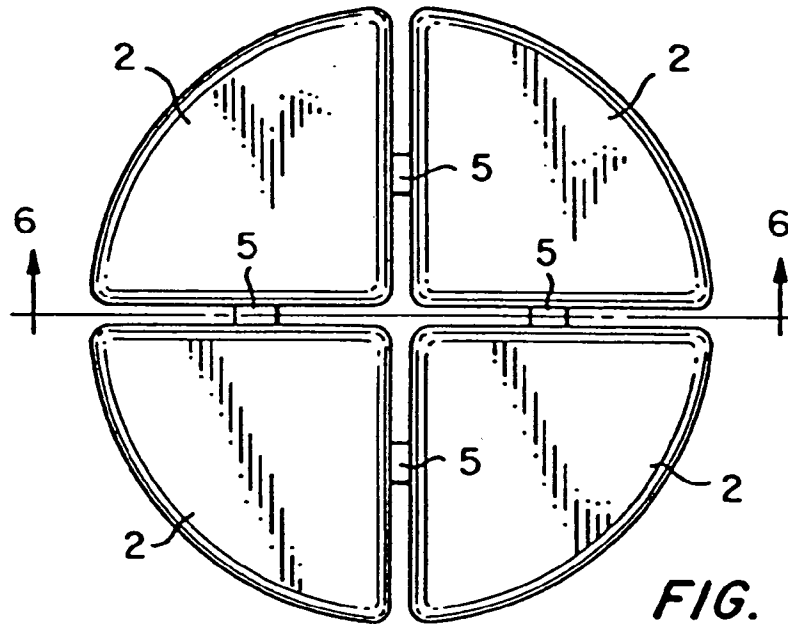


FIG. 5

Liège, le 30.10.84  
p.Pon.:WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN  
(FREYLINGER & ASSOCIES)

Ppon

900950

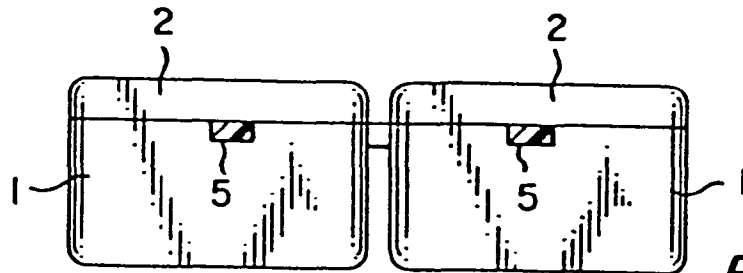


FIG. 6

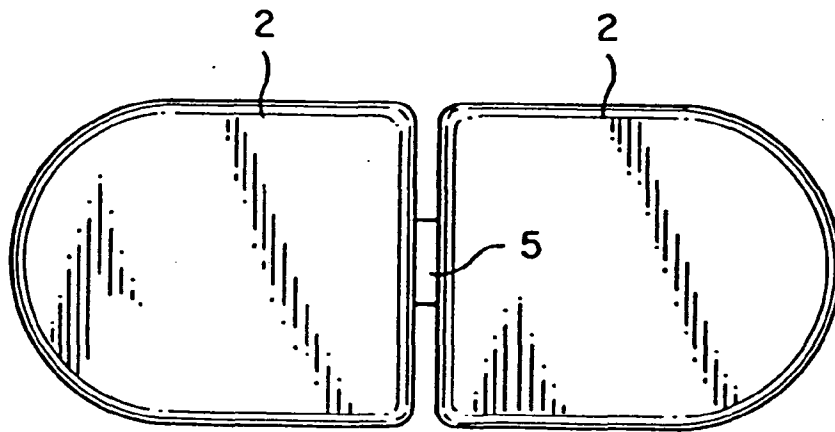


FIG. 7

Liège, le 30.10.84

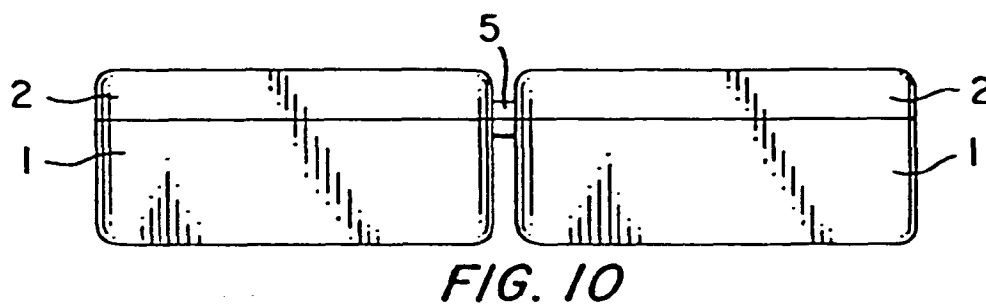
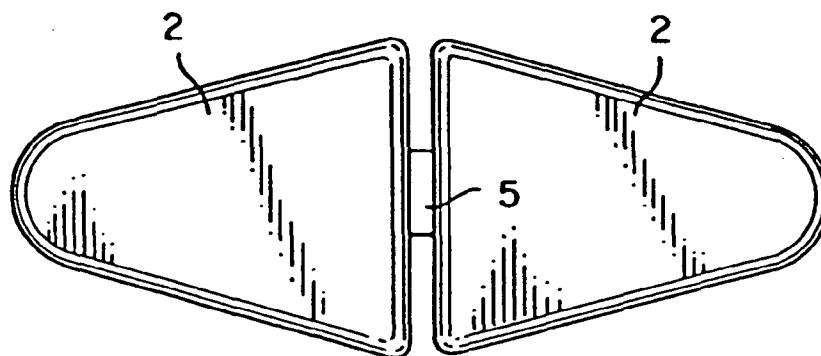
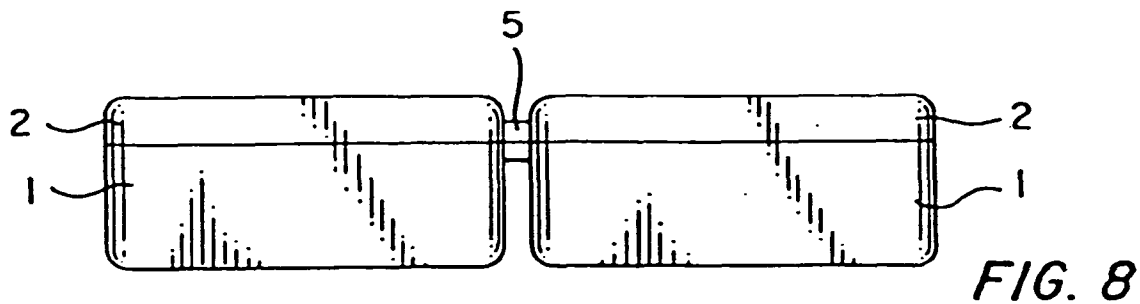
p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN  
(FREYLINGER & ASSOCIES)

Ppon

*[Handwritten signature]*

900950



Liège, le 30.10.84

p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN

(FREYINGER & ASSOCIES)

Ppon

900950

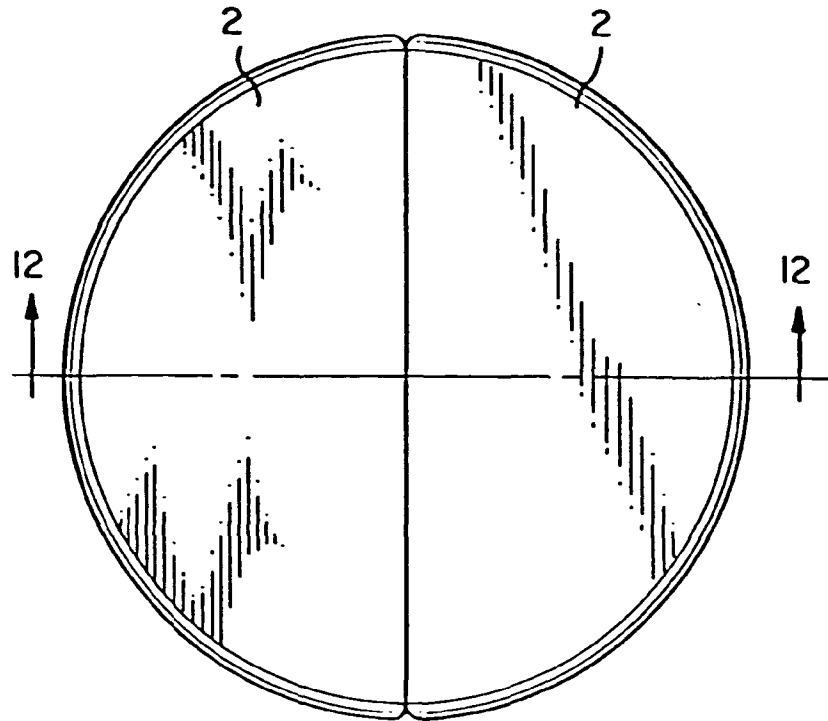


FIG. 11

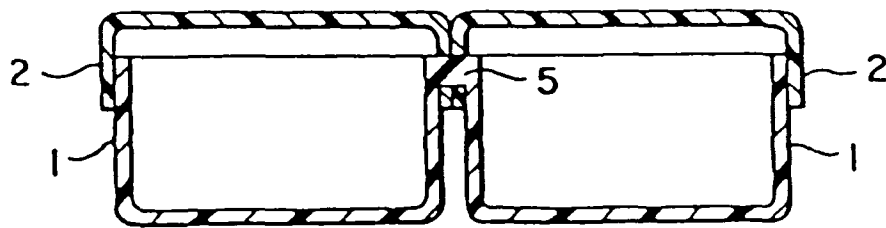


FIG. 12

Liège, le 30.10.84

p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN  
(FREYLINGER & ASSOCIES)

Ppon

A handwritten signature in cursive script, appearing to be 'G. Frey' or similar, with a horizontal line underneath.

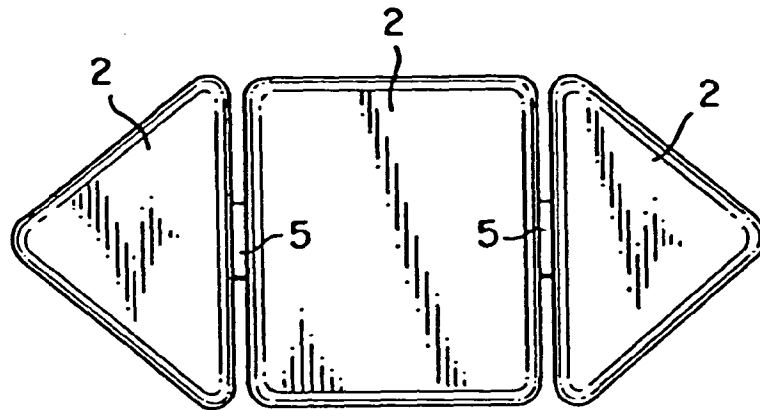


FIG. 13

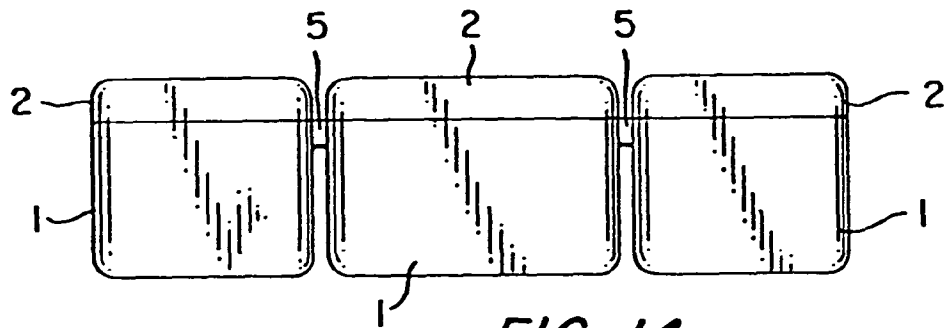


FIG. 14

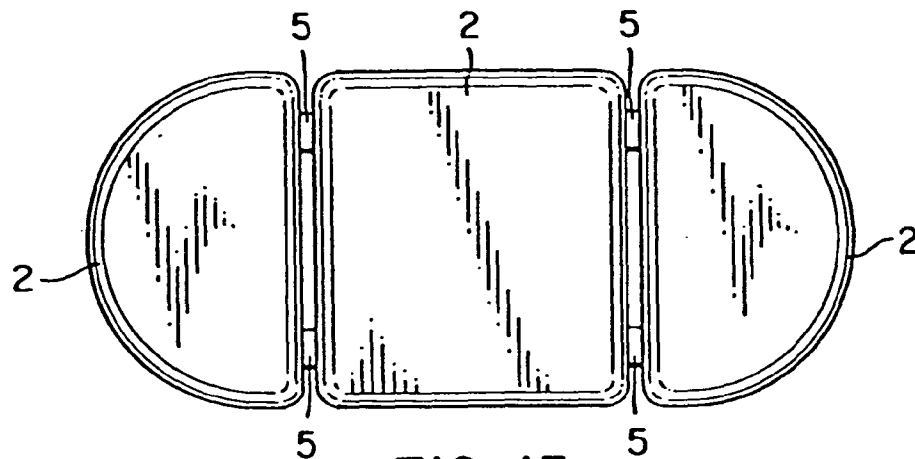
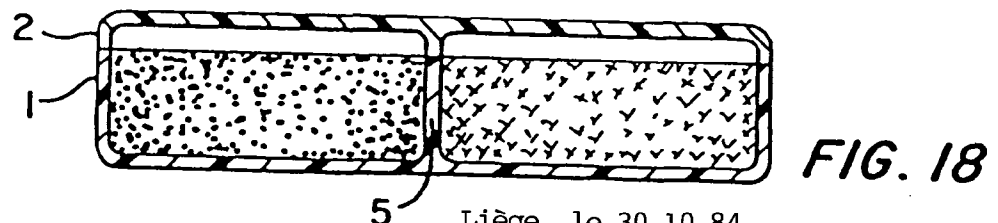
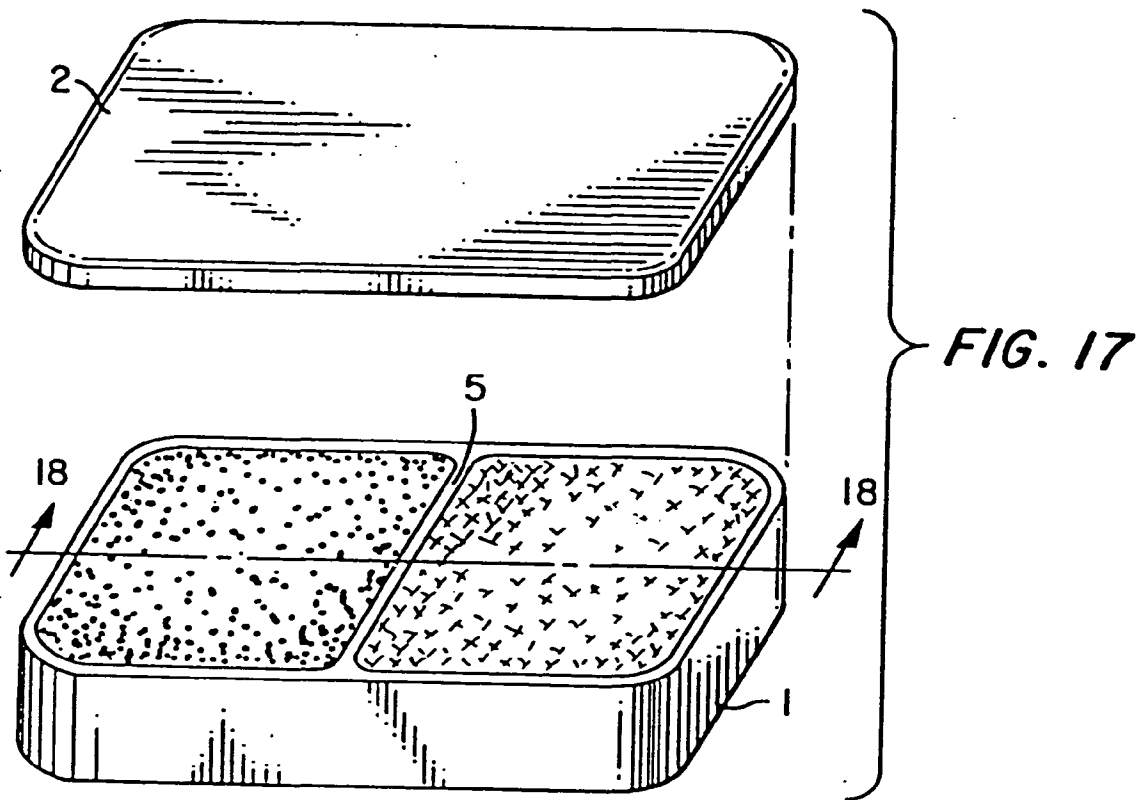
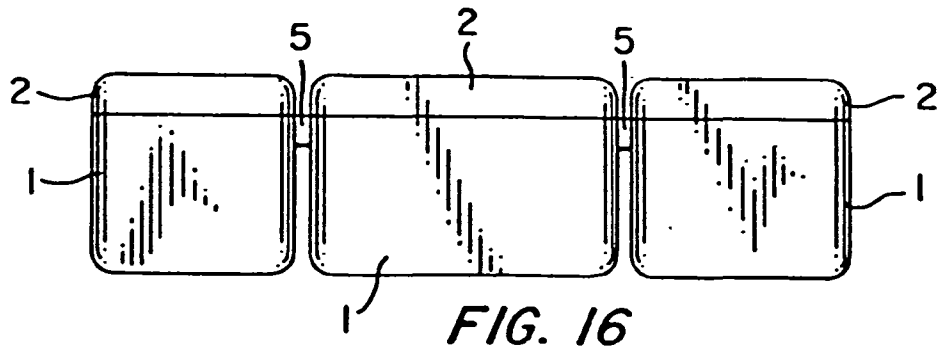


FIG. 15

Liège, le 30.10.84  
 p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY  
 Wicof VAN MALDEREN  
 (FREVINGER & ASSOCIES)  
 Ppon

900950



Liège, le 30.10.84  
p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN  
(FREYINGER & ASSOCIES)

Ppon

4111

900950

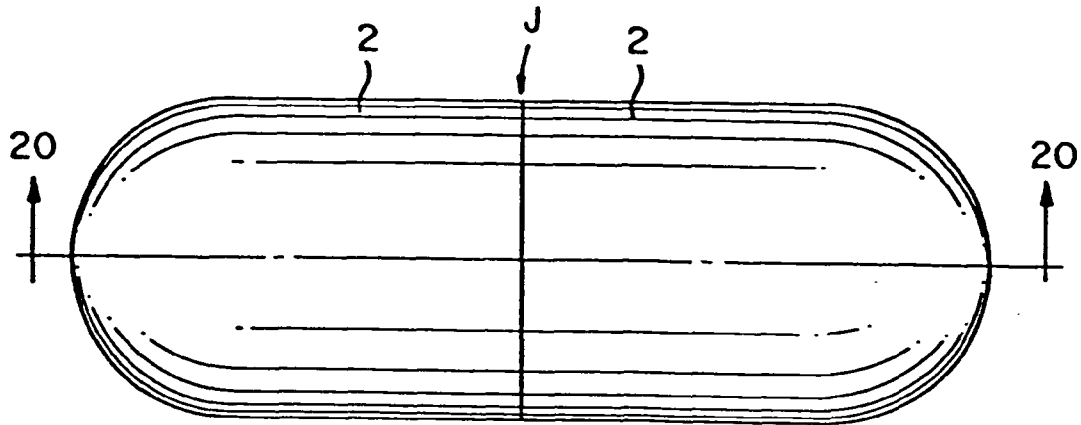


FIG. 19

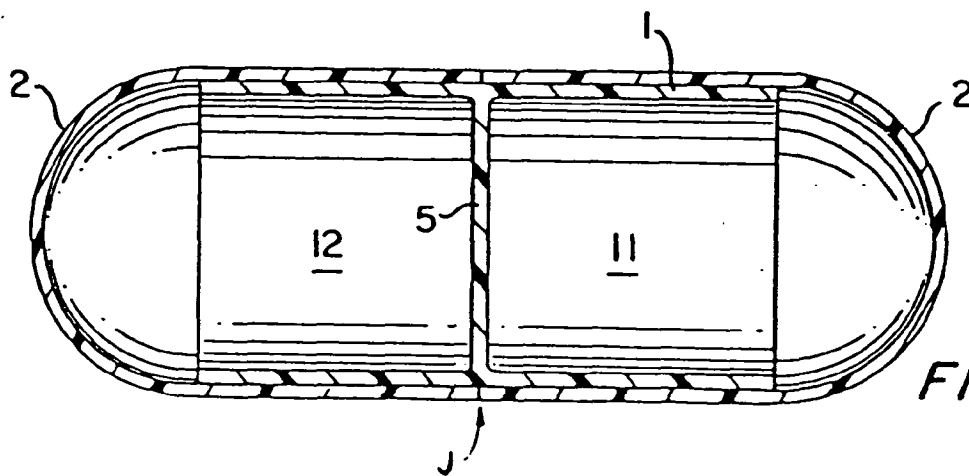


FIG. 20

Liège, le 30.10.84

p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN  
(FREVINIST & ASSOCIÉS)

Ppon

*Yell*

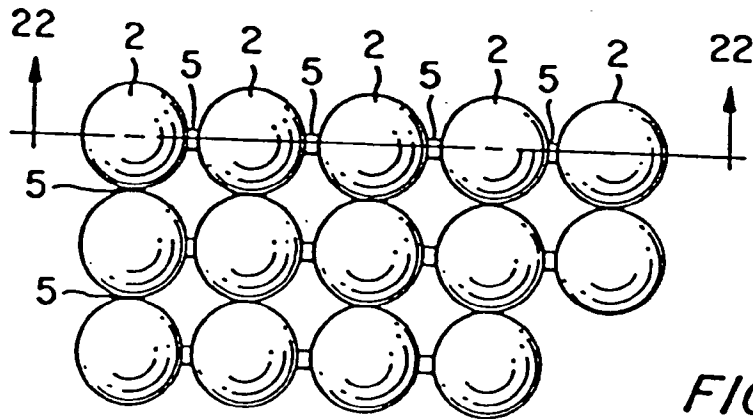


FIG. 21

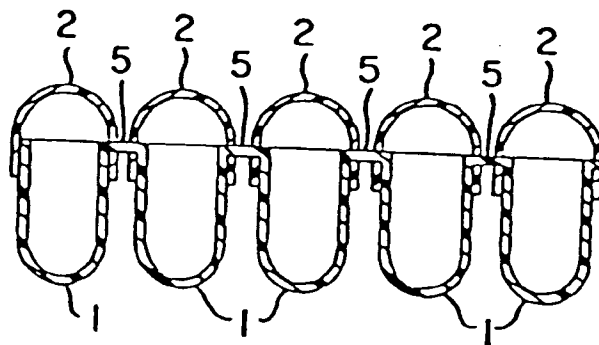


FIG. 22

Liège, le 30.10.84

p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY

Michel VAN MALDEREN  
(FRETINGER & ASSOCIES)

Ppon

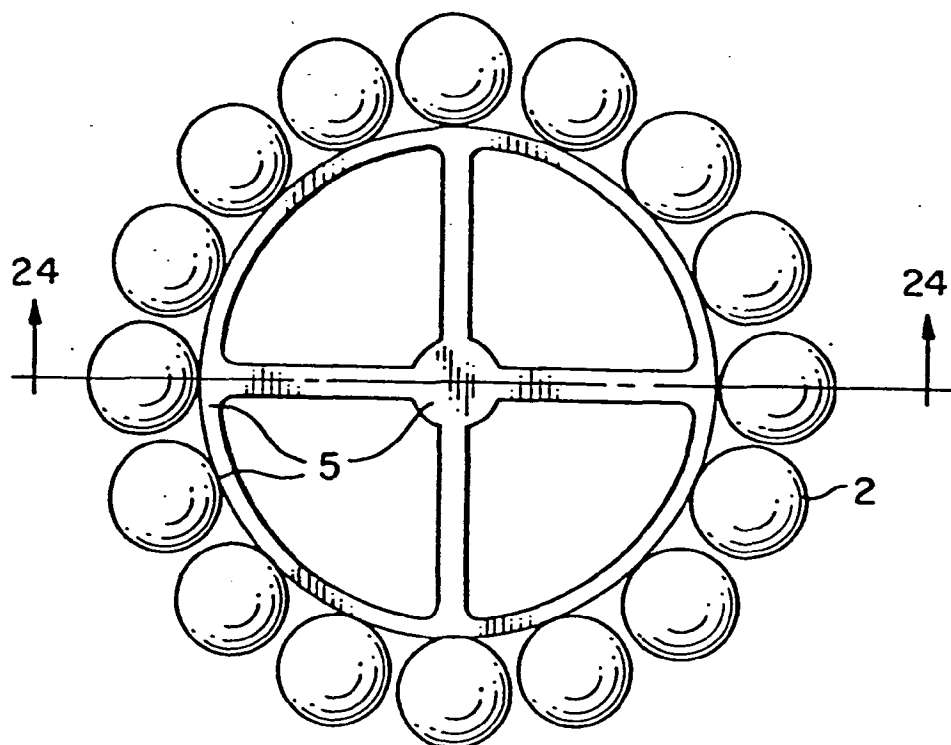


FIG. 23

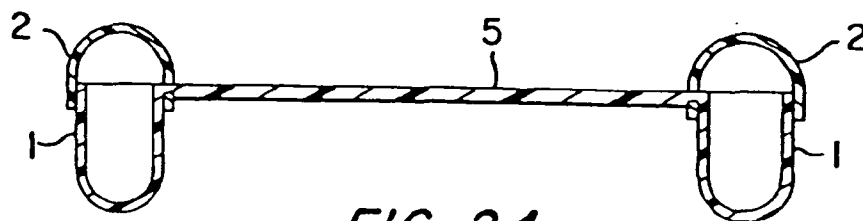


FIG. 24

Liège, le 30.10.84

p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY

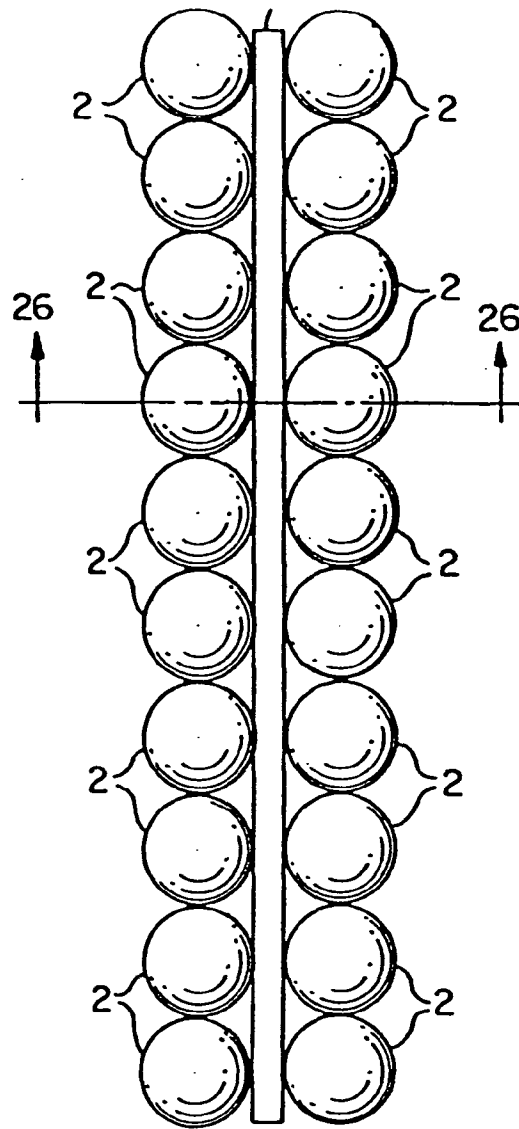
Michel VAN MALDEREN

(FREYINGER & ASSOCIÉS)

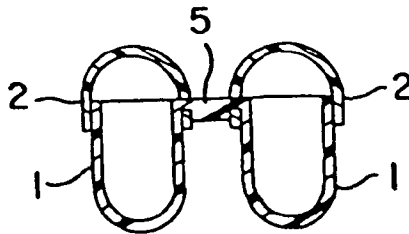
Ppon

*[Handwritten signature]*

900950



**FIG. 25**



**FIG. 26**

Liège, le 30.10.84  
p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY  
Michel VAN MALDEREN  
(FREYLINGER & ASSOCIES)  
Ppon

*[Handwritten signature]*

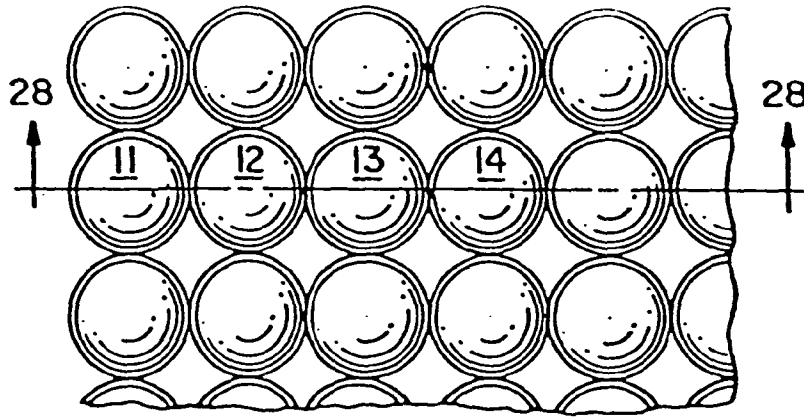


FIG. 27

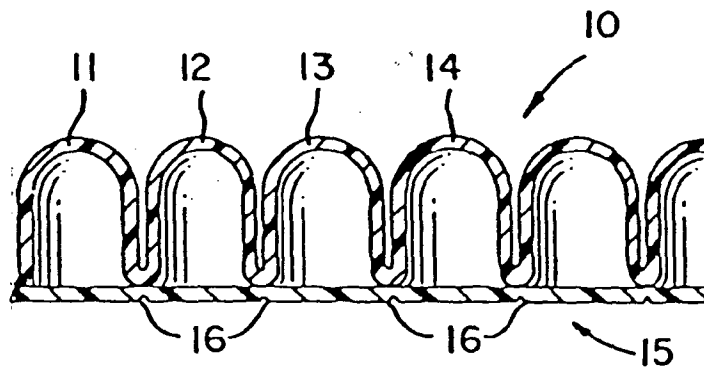


FIG. 28

Liège, le 30.10.84  
 p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY  
 Michel VAN MALDEREN  
 (FREYLINGER & ASSOCIÉS)  
 Ppon

*[Handwritten signature]*

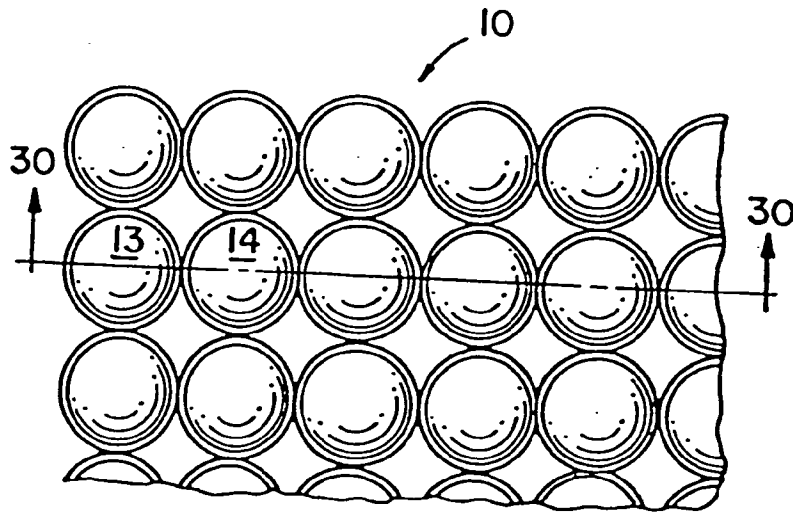


FIG. 29

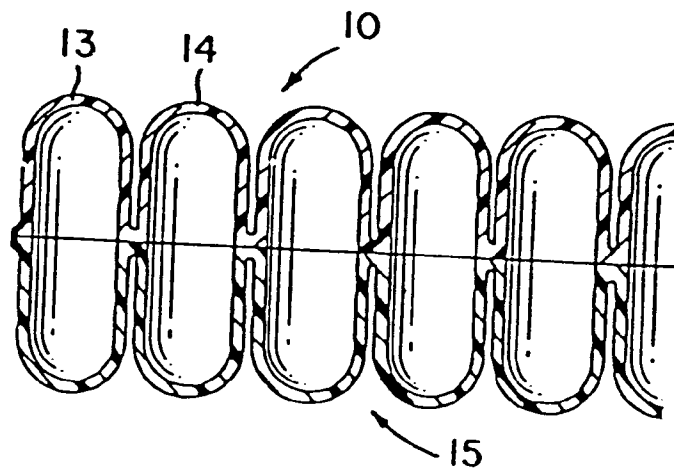


FIG. 30

Liège, le 30.10.84  
 P. Pon... WARNER-LAMBERT COMPANY  
 Michel VAN MALDEREN  
 (FREYLINGER & ASSOCIÉS)  
 Ppon

*[Handwritten signature]*

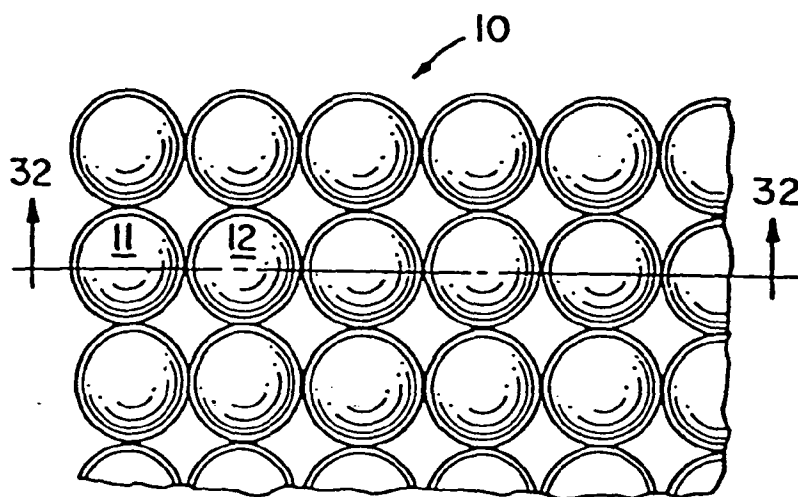


FIG. 31

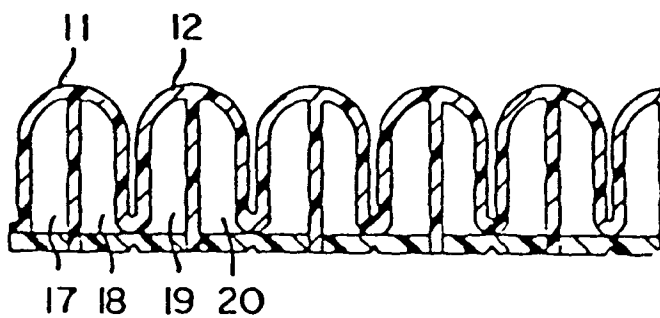


FIG. 32

Liège, le 30.10.84  
 p.Pon.: WARNER-LAMBERT COMPANY  
 Michel VAN MALDEREN  
 (FREVINGER & ASSOCIÉS)  
 Ppon

*Yell*